

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-228159

(P2001-228159A)

(43) 公開日 平成13年 8月24日 (2001. 8. 24)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 35/08		G 0 1 N 35/08	C 2 G 0 4 2
B 0 1 J 4/00	1 0 3	B 0 1 J 4/00	1 0 3 2 G 0 5 8
	19/00		Z 4 G 0 5 7
B 0 1 L 11/00		B 0 1 L 11/00	4 G 0 6 8
G 0 1 N 31/20		G 0 1 N 31/20	4 G 0 7 5
審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 6 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-35284(P2000-35284)

(22) 出願日 平成12年 2月14日 (2000. 2. 14)

(71) 出願人 000002369

セイコーエプソン株式会社

東京都新宿区西新宿 2 丁目 4 番 1 号

(72) 発明者 木口 浩史

長野県諏訪市大和 3 丁目 3 番 5 号 セイコーエプソン株式会社内

(74) 代理人 100079108

弁理士 稲葉 良幸 (外 2 名)

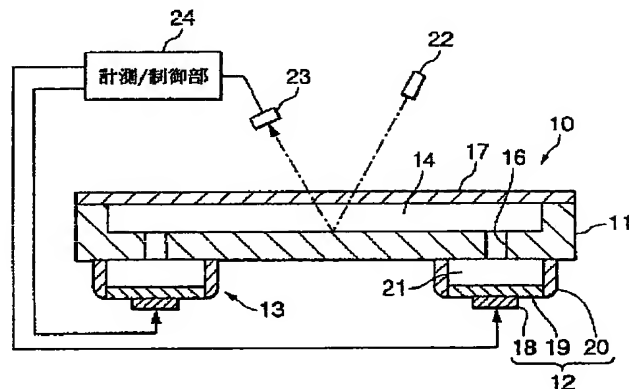
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロリアクタ

(57) 【要約】

【課題】 マイクロリアクタにおけるチャネルへの送液を精密な精度で実現する。

【解決手段】 圧電体素子 (18) の駆動により注入ポート (12) の内壁に形成されたキャビティ (21) の容積を変化させ、チャネル (14) との間で試料を送受液する。圧電体素子 (18) は 0.5 p l 乃至 60 p l の分解能でチャネル (14) へ送受液することができるため、圧電体素子 (18) の微細な駆動によって精密な精度で分子のハンドリングを実現することができる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 インクジェット方式によってチャネルとの間で試料を送受液する注入ポートと、当該チャネルを介して注入ポートに連通し、化学反応後の試料を回収するための排出ポートを備えたマイクロリアクタ。

【請求項 2】 試料の化学反応を検出する検出器と、検出したデータに基づいて、注入ポートからチャネルへの試料の送受液量を調整する制御部とをさらに備えた請求項 1 に記載のマイクロリアクタ。

【請求項 3】 前記検出器は試料の化学反応を光学的に 10 検出する請求項 2 に記載のマイクロリアクタ。

【請求項 4】 圧電体素子の駆動によりキャビティの容積を変化させ、チャネルとの間で試料を送受液する注入ポートと、当該チャネルを介して注入ポートに連通し、化学反応後の試料を回収するための排出ポートを備えたマイクロリアクタ。

【請求項 5】 試料の化学反応を検出する検出器と、検出したデータに基づいて圧電体素子の駆動を制御し、試料の送受液量を調整する制御部とをさらに備えた請求項 4 に記載のマイクロリアクタ。

【請求項 6】 前記検出器は試料の化学反応を光学的に 20 検出する請求項 5 に記載のマイクロリアクタ。

【請求項 7】 前記注入ポートはタンクに貯蔵された試料を圧電体素子の駆動によってキャビティ内へ導入し、さらにチャネルへ送液する請求項 4 乃至請求項 6 のうち何れか 1 項に記載のマイクロリアクタ。

【請求項 8】 前記圧電体素子は 0.5 p l 乃至 60 p l の分解能でチャネルとの間で送受液する請求項 4 乃至請求項 7 のうち何れか 1 項に記載のマイクロリアクタ。

【請求項 9】 液体吐出ヘッドを用いてマイクロリアクタの注入ポートのキャビティに試料を充填する試料充填方法。 30

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は化学反応を行うためのマイクロリアクタの改良技術に関する。

【0002】

【従来の技術】 特開平 10-337173 号公報には多数の生化学反応を並列的に行うためにマイクロリアクタを利用する技術が提案されている。マイクロリアクタはマイクロ領域での化学反応実験、薬品の開発、人工臓器開発、ゲノム・DNA 解析ツール、マイクロ流体工学の基礎解析ツール等に利用されている。このマイクロリアクタを用いる化学反応にはフラスコを用いた通常の化学反応にはない特徴がある。例えば、装置全体が小さいために熱交換率が極めて高く、温度制御が効率良く行える利点がある。この利点を利用すれば、精密な温度制御を必要とする反応や急激な加熱又は冷却を必要とする反応でも、マイクロリアクタを利用すれば容易に行うことが可能となる。

【0003】 また、微小空間の中で反応を行うため、例えば、有機溶媒と水との液・液界面や、液体と器壁との固・液界面では、いずれの場合も液体の体積に比べて界面の面積の割合が非常に大きい。それ故、分子の移動速度が速く、不均一反応を効率良く行うことができる。さらに、リアクタ（反応槽）の容積は微小であるため、反応に用いる試料（反応試薬、サンプル等）の量及びコストを抑えることができ、生成物の分析能力の限界まで反応スケールを小さくすることで環境への影響を小さくすることができる。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 ところで、マイクロリアクタではチャネル（流路）やリアクタの容積が微小であるため、通常の実験容器とは異なる分子のハンドリングが要求される。従来のマイクロリアクタではシリンジポンプ或いはダイヤフラム型のマイクロポンプを用いてチャネルやリアクタ内に試料を送液していたが、微小且つ複雑なチャネルをもつマイクロリアクタにおいては上記の送液法（pressure pumping）では正確な送液制御が困難であった。

【0005】 このため、電気浸透法による送液法（electroosmotic pumping）が利用されているが、この方法では界面に電気二重層を形成することが困難な有機溶媒には不向きである。H. SalimiMoosavi, T. Tang, J. Am. Chem. Soc, 119, 8716 (1997) には、有機溶媒に電界質を添加して電気浸透法を用いた実験結果が報告されている。このように、マイクロリアクタにおいては、精密な分子のハンドリングを実現することが重要な技術的課題となっている。

【0006】 そこで、本発明はチャネルへの送受液を精密な精度で可能にした注入ポートを備えるマイクロリアクタを提供することを課題とする。また、注入ポートのキャビティ内への試料の注入を精密な精度で充填する試料充填方法を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 上記の課題を解決するべく、本発明のマイクロリアクタはインクジェット方式によってチャネルとの間で試料を送受液する注入ポートと、当該チャネルを介して注入ポートに連通し、化学反応後の試料を回収するための排出ポートを備えて構成されている。インクジェット方式による試料の送受液には、例えば、圧電体素子の機械的変位により注入ポートの内壁に形成されたキャビティの容積を変化させ、キャビティ内の試料を送液するピエゾジェット方式であつてもよく、また、熱の印加により急激に蒸気が発生することにより試料を送液するバブルジェット方式であつてもよい。

【0008】 圧電体素子を駆動源とするピエゾジェット方式であれば、0.5 p l 乃至 60 p l の分解能でチャネルとの間で送受液することができるため、注入ポート 50

とチャンネル間の送受液を精密な精度で実現することができる。

【0009】上記の構成においてさらに、試料の化学反応を検出する検出器と、検出したデータに基づいて注入ポートからチャンネルへの送受液量を調整する制御部とを備えてもよい。このように構成することで、試料の化学反応の状態に応じて送受液量をフィードバック制御することができる。この場合、化学反応の検出手段として、光学的に検出する手段が好適である。マイクロ領域での検出に優れているためである。

【0010】注入ポートのキャビティ内へ試料を供給するための構成として、タンクに貯蔵された試料を圧電体素子の駆動によってキャビティ内へ導入し、さらにチャンネルへ送液するように構成してもよい。

【0011】また、本発明の試料充填方法では液体吐出ヘッドを用いてマイクロリアクタの注入ポートのキャビティに試料を充填する。

【0012】

【発明の実施の形態】以下、各図を参照して本実施の形態について説明する。

【0013】図1にマイクロリアクタ10の模式的な概念図を示す。マイクロリアクタ10はシリコン基板11を微細加工することで製造することができ、注入ポート12、13、チャンネル14、及び排出ポート15を備えて構成されている。チャンネル14は注入ポート12、13、及び排出ポート15を相互に連通する流路であり、T字型リアクタを構成する。注入ポート12、13に注入された試料はチャンネル14を介して合流し、当該合流箇所からチャンネル14の下流側がリアクタとして機能する。以下、チャンネル14のうち化学反応が生じている部分をリアクタという。反応後の試料は排出ポート15から回収される。尚、説明を簡略するため、同図においては、後述する半導体レーザ22、光センサ23、及び計測／制御部24等は図示していない。

【0014】図2は図1のA-A断面図である。シリコン基板11の表面に形成されたチャンネル14上には平板17が貼り合わされており、チャンネル14を密封している。また、注入ポート12、13からチャンネル14内へ試料を供給できるように、各ポートに対応する位置には貫通孔（オリフィス）16が開口している。注入ポート12、13は圧電体素子18、振動板19、及び側壁20から構成されている。注入ポート12、13の内壁とシリコン基板11によって、試料を充填するためのキャビティ21が形成される。圧電体素子18は電気エネルギーを機械エネルギーに変換する素子であり、逆圧電効果によって変位する圧電性セラミックス、例えば、ジルコン酸チタン酸鉛（PZT）を備えている。この圧電セラミックスに電圧を印加すると、圧電体素子18は膜厚方向に膨張するとともに、幅方向に収縮する。この収縮によって圧電体素子18と振動板19の界面に圧縮応力

が働き、キャビティ21の容積が変化する。この結果、キャビティ21内の試料が貫通孔16を介してチャンネル14へ送液可能となる。圧電体素子18は数MHzの振動周波数で駆動することができるため、精密な送受液制御に好適である。振動板19はシリコン酸化膜、シリコン窒化膜等の絶縁膜で構成されている。

【0015】平板17は耐熱ガラスのような透明基板から構成されており、リアクタにおける化学反応を光学的に検出することができる。リアクタにおける化学反応の光学的検出手段として、例えば、分光法を利用することができる。同図において、半導体レーザ22から射出した入射光は平板17及びリアクタ内の反応生成物を透過し、リアクタの壁面で反射した後に光センサ23によって検出される。計測／制御部24は入射光の強度と反射光の強度を測定して、リアクタ内の反応生成物量を定量する。計測／制御部24は注入ポート12、13における圧電体素子18の駆動制御回路を備えており、リアクタ内の反応生成物量を参照して注入ポート12、13における試料の送受液量を0.5 p l ~ 60 p l の範囲で調整可能に構成されている。

【0016】尚、リアクタにおける化学反応の検出方法として、上記の他にレーザ蛍光検出器を用いてもよい。レーザは対物レンズを用いることで効率良く集光することができ、高感度の検出を行うことができる。また、マイクロリアクタの全面にレーザ光を照射し、試料の注入、化学反応、分離の様子を高感度カメラで撮影することもできる。電気化学検出器や質量分析装置では出口における試料の分析しか行えないが、このような方式ではマイクロリアクタ全体の現象を観察することができる。また、試料の検出に蛍光法や吸光法を利用する場合にはアダマール変換電気泳動分析を併用すると効果的である。

【0017】また、反応条件が異なるマイクロリアクタ10を多数配置し、高感度フィルムやCCDカメラを用いて多数のリアクタ内での反応を同時に観察することで、画像処理等によって最適条件のマイクロリアクタ10を容易に検出することもできる。

【0018】次に、図3を参照してマイクロリアクタの製造工程を説明する。直径4インチ、厚さ0.7 mmのシリコン基板11を用意し、表面を酸化してエッチングマスクを形成した後、フォトリソを表面に塗布して、チャンネルのパターンに合わせて露光／現像処理をした。そして、水酸化カリウム若しくはエチレンジアミン水溶液をエッチング液とした結晶方位依存性エッチング（異方性エッチング）によって、チャンネル幅70 μ m、深さ1 μ mのチャンネル14を形成した（図3（A））。異方性エッチングにより、アスペクト比の高い溝（チャンネル）を形成することができる。

【0019】次いで、注入ポート12、13が取り付けられるべき位置に合わせて、集束イオンビーム加工（F

I B加工)を利用してチャネル14に貫通孔16を穿設した(同図(B))。同図に図示していなが、排出ポート15に連通する貫通孔も同時に穿設した。平板17として、耐熱ガラス(商標名:パイレックス)を用い、350℃~400℃に加熱した状態でシリコン基板11と平板17間に500V~1000Vの電圧を印加して陽極接合をした(同図(C))。

【0020】最後に、貫通孔16の開口位置に合わせて注入ポート12、13を取りつければ、マイクロリアクタ10が完成する(同図(D))。注入ポート12、13は、振動板19を取りつけた圧電体素子18を耐溶剤性のエポキシ系接着剤エコボンド(日本エイブルスティック社製)を用いてシリコン基板11に接着することで形成できる。この接着剤が硬化することで、側壁20が形成される。また、同図に図示していないが、排出ポート15についても同様に取り付け。さらに、半導体レーザー22、光センサ23、及び計測/制御部24等の各種計測機器をマイクロリアクタ10に取り付ければ、所望の化学反応実験に用いることができる。

【0021】尚、注入ポート12、13への試料の注入法として、例えば、図4に示すように、タンク32内に充填した試料40をシリコンチューブ31を介してキャビティ21内へ供給するように構成してもよい。圧電体素子はマイクロポンプ、インクジェット式記録ヘッドのインク吐出駆動源等の電気機械変換素子として利用されているため、圧電体素子18の駆動力を利用することで、タンク32内に充填された試料40をチャネル14内へ供給することができる。

【0022】また、図5に示すように、注入ポート12、13を構成する振動板19をヒンジ25を介して側壁20に取り付けることで、振動板19を開閉可能に構成することもできる。このような構成により、振動板19を開いた状態で液体吐出ヘッド30を用いて試料40をキャビティ21に充填することができる(液剤配置)。液体吐出ヘッド30としては、例えば、インクジェットプリンタに用いられるインクジェット式記録ヘッドを利用することができる。当該ヘッドは圧電体素子の体積変化により所望の液体を吐出させるピエゾジェット方式であってもよく、また、熱の印加により急激に蒸気が発生することにより液体を吐出させるバブルジェット方式であってもよい。キャビティ21に試料40を充填した後、振動板19を閉じて圧電体素子18を駆動すれば、チャネル14内への試料40の送受液が可能になる。また、注入ポート12、13をシリコン基板11から脱着可能に構成し、液体吐出ヘッド30を用いてキャビティ21内へ直接試料40を吐出するように構成してもよい。

【0023】尚、上記の説明においては、圧電体素子18の駆動によりキャビティ21内の試料を送受液するピエゾジェット方式を例に説明したが、熱の印加により急

激に蒸気が発生することにより試料を送液するバブルジェット方式を採用してもよい。本方式による場合、抵抗ヒータを含んで構成されるサーマル・エネルギー・ジェネレータに電気パルスを与えることで、試料の液相/気相間の相転移を利用してキャビティ21内に充填された試料をチャネル14へ送液する。

(実施例) 上記の構成において、注入ポート12にATP(アデノシン三リン酸)溶液を注入し、注入ポート13にルシフェリンとルシフェラーゼの混合溶液を注入してリアクタにおけるホタルルシフェラーゼ反応を光学的に観察した。ホタルルシフェラーゼ反応は、酵素ルシフェラーゼがルシフェリン及びATPを基質として反応が進行する発光反応で、ルシフェリンの酸化に伴って光が発せられるため、リアクタ部分での発光強度をモニターすることにより、反応のアクティビティを知ることができる。ATP溶液の濃度をa、ルシフェリンとルシフェラーゼの混合溶液の濃度をbとし、注入ポート12、13のそれぞれの送液量をドットあたり10 p l/secの割合に設定し、各注入ポート12、13での供給量(ドット数)を変化させ、反応における濃度を変化させたところ、発光強度Iは図6のようになった。また、計測/制御部24において、検出した発光強度に応じて注入ポート12の送液量を0.1 p l/secの割合に変更し、注入ポート13の送液量を20 p l/secの割合に変更したところ、図7のように発光強度が変化した。

【0024】以上の実験結果から、圧電体素子18の駆動周波数を制御することで、チャネル14への送受液量を微妙に調整し、所望の反応の進行を得る(反応を自在に操作する)ことができることを確認できた。このように、チャネル14への送受液手段として圧電体素子18を用いることで、シリンジポンプ或いはダイヤフラム型のマイクロポンプでは実現できなかった精度で送受液をすることができ、分子のハンドリングに優れたマイクロリアクタを提供することができる。特に、圧電体素子18を用いる場合は、圧電セラミックスの組成を選択することで多種類の駆動波形を得ることができるため、マイクロリアクタにおける送受液手段として好適である。

【0025】

【発明の効果】本発明によれば、注入ポートとチャネル間の送受液を精密な精度で実現するマイクロリアクタを提供することができる。また、注入ポートのキャビティ内への試料の注入を精密な精度で実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】マイクロリアクタの平面図である。

【図2】図1のA-A断面図である。

【図3】マイクロリアクタの製造工程断面図である。

【図4】注入ポートへの試料供給を説明する図である。

【図5】注入ポートへの試料供給を説明する図である。

【図 6】 ホタルルシフェラーゼ反応の実験結果である。

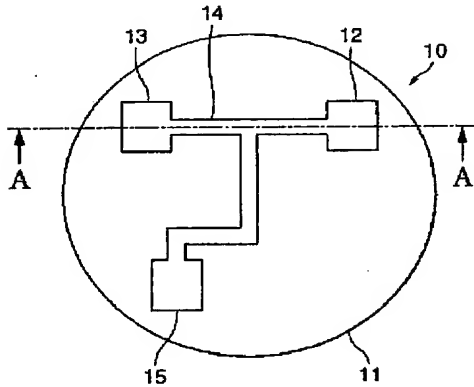
【図 7】 ホタルルシフェラーゼ反応の実験結果である。

【符号の説明】

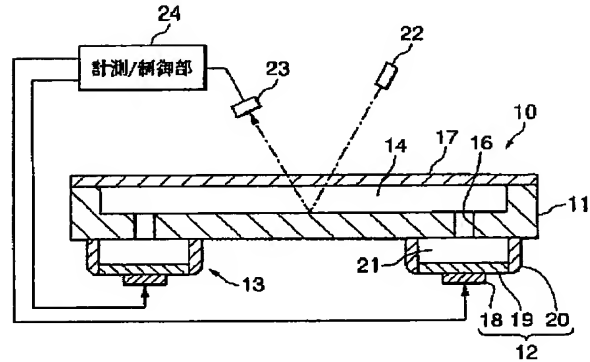
10…マイクロリアクタ、11…シリコン基板、12…
注入ポート、13…注入ポート、14…チャネル、15*

*…排出ポート、16…貫通孔、17…平板、18…圧電
体素子、19…振動板、20…側壁、21…キャビティ、
22…半導体レーザ、23…光センサ、24…計測
／制御部、25…ヒンジ、30…液体吐出ヘッド、31
…シリコンチューブ、32…タンク、40…試料

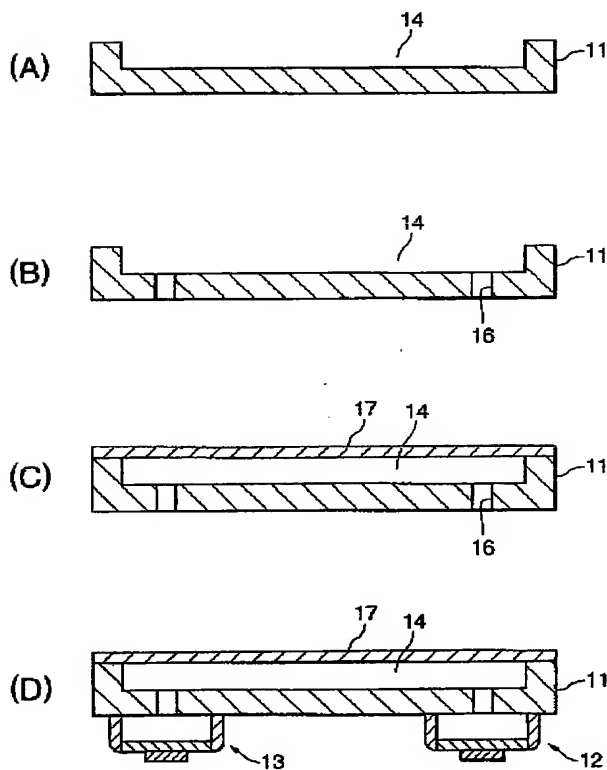
【図 1】



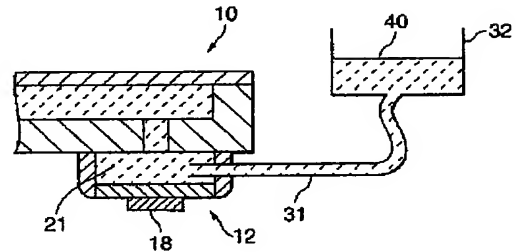
【図 2】



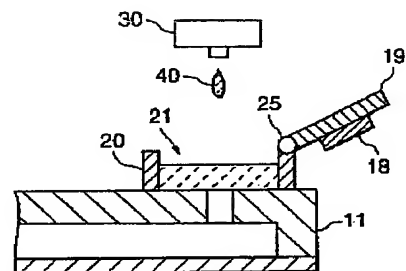
【図 3】



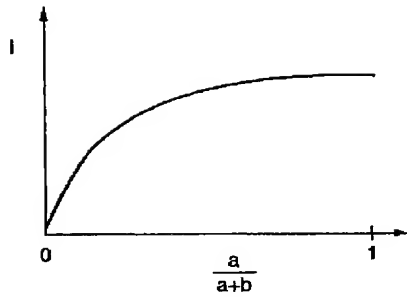
【図 4】



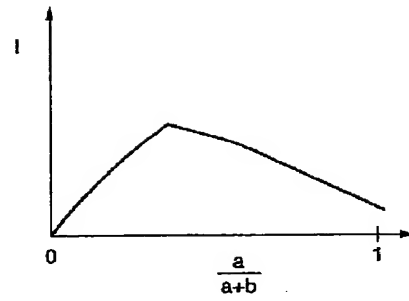
【図 5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G042 AA01 AA10 CB03 HA02 HA10
 2G058 EA14 EB00 GA02 GA11 GB02
 4G057 AB31 AB34
 4G068 AA02 AA03 AA04 AA06 AA07
 AB11 AB15 AC20 AF31
 4G075 AA02 BA10 BD15 CA32 CA36
 DA02 DA08 DA20 EB50 EC01
 FC13